



# Антифосфолипидный синдром как причина рецидивирующего тромбоза воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе

Р.Г. Сайфутдинов<sup>1</sup>, Р.Р. Сайфутдинов<sup>1,2</sup>, Р.Р. Ахунова<sup>1,\*</sup>, Т.В. Сайфутдинова<sup>1</sup>,  
Г.Р. Абсалямова<sup>1</sup>, Т.В. Дворянкина<sup>2</sup>, Г.Р. Ахунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>2</sup> ОАО «Городская клиническая больница № 12», Казань, Российская Федерация

**Цель исследования:** представить клиническое наблюдение антифосфолипидного синдрома (АФС), протекающего как рецидивирующий тромбоз воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе.

**Основные положения.** АФС — это симптомокомплекс, включающий в себя венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения. В статье приведен клинический случай пациента с несколькими эпизодами сосудистых тромбозов, два из которых (тромбофлебит вен нижних конечностей и острое нарушение мозгового кровообращения) имели место в возрасте 39 лет, а рецидивирующий тромбоз воротной вены беспокоит пациента с 2018 г. В течение нескольких лет пациенту выставляли диагноз «цирроз печени» на основании наличия признаков портальной гипертензии, однако функция печени у пациента все время оставалась практически сохранной. Во время текущего обследования был заподозрен АФС, результат анализа крови на антитела к фосфолипидам был положительным.

**Заключение.** Представленное клиническое наблюдение отражает трудности диагностики этого заболевания. Необходимо помнить о том, что случаи тромбозов в молодом возрасте могут быть обусловлены АФС.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, портальная гипертензия, тромбоз воротной вены

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Сайфутдинов Р.Г., Сайфутдинов Р.Р., Ахунова Р.Р., Сайфутдинова Т.В., Абсалямова Г.Р., Дворянкина Т.В., Ахунова Г.Р. Антифосфолипидный синдром как причина рецидивирующего тромбоза воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-60-64>

## Antiphospholipid Syndrome as a Cause of Recurrent Portal Vein Thrombosis in a Man with a Medical History of other Thrombosis

Rafik G. Saifutdinov<sup>1</sup>, Rinat R. Saifutdinov<sup>1,2</sup>, Regina R. Akhunova<sup>1,\*</sup>, Tatyana V. Saifutdinova<sup>1</sup>, Gulnara R. Absalyamova<sup>1</sup>,  
Tatyana V. Dvoryankina<sup>2</sup>, Gulnara R. Akhunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 12, Kazan, Russian Federation

**Aim:** to present a clinical case of antiphospholipid syndrome (APS) manifested as recurrent portal vein thrombosis in a man with a medical history of other thromboses.

**Key points.** APS is a syndrome that includes venous and/or arterial thrombosis, various forms of obstetric pathology, thrombocytopenia, as well as a variety of neurological, skin, cardiovascular and hematological disorders. The article presents a clinical case of a male patient with several episodes of vascular thrombosis, two of which (thrombophlebitis of the veins of the lower extremities and stroke) developed at the age of 39 years, and recurrent thrombosis of the portal vein since 2018. For several years, the patient had the diagnosis of cirrhosis based on the presence of signs of portal hypertension. However, the patient's liver function remained practically intact all the time. During the current examination, APS was suspected, and the result of a blood test for antibodies against phospholipids was positive.

**Conclusion.** This clinical case of APS reflects the difficulties in diagnosing this disease. It should be remembered that cases of thrombosis at a young age may be due to APS.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, portal hypertension, portal vein thrombosis

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Forcitation:** Saifutdinov R.G., Saifutdinov R.R., Akhunova R.R., Saifutdinova T.V., Absalyamova G.R., Dvoryankina T.V., Akhunova G.R. Antiphospholipid Syndrome as a Cause of Recurrent Portal Vein Thrombosis in a Man with a Medical History of other Thrombosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-60-64>

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это симптомокомплекс, включающий в себя венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы патологии беременности, тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения. Распространенность АФС составляет от 20 до 50 случаев на 100 тысяч человек [1–5].

**Пациент С.**, 51 года, поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на постоянные ноющие боли в животе, преимущественно в околопупочной области; увеличение объема живота; частый жидкий стул 4–5 раз в сутки без патологических примесей.

**Анамнез заболевания.** В 2018 г. впервые возникли боли в животе. Была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), где был заподозрен канцероматоз брюшной полости. В онкологическом диспансере при диагностической лапаротомии и биопсии брюшины были выявлены симптомы портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) и брыжейки тонкой кишки, данных за канцероматоз брюшины не получено. В мае 2019 г. поступил в хирургическое отделение клинической больницы с жалобами на слабость, тошноту, рвоту «кофейной гущей», наличие темного стула. Установлен диагноз: «внепеченочная портальная гипертензия в исходе тромбоза воротной вены: ВРВП 3-й степени». Проведена операция: эндоскопическое азигопортальное разобщение варикозных вен пищевода. В ноябре 2019 г. произошло повторное кровотечение из ВРВП, в связи с чем пациент был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом: «цирроз печени класса С по Чайлд-Пью». Последнее ухудшение состояния пациента произошло в ноябре 2020 г. Пациент стал отмечать боль в животе постоянного характера, увеличение живота в объеме, частый жидкий стул до 4 раз в сутки с примесью слизи. Обратился в поликлинику, направлен на дальнейшее обследование и стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение клинической больницы.

**Анамнез жизни.** Отец умер в молодом возрасте в результате автомобильной аварии. Мать умерла в 49 лет от рака молочной железы. Алкоголь последние два года не употребляет, до этого употреблял 1–2 раза в месяц в небольших количествах. Не курит, бросил курить два года назад. С 2009 г. имеет 3-ю группу инвалидности из-за последствий острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). До оформления инвалидности работал столяром, электромонтажником. Перенесенные заболевания: 1987 г. — холецистэктомия по поводу

острого калькулезного холецистита; 2009 г. — тромбоз сосудов нижних конечностей справа; 2009 г. — ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии.

**Объективный статус.** Рост 172 см, вес 72 кг, ИМТ = 24 кг/м<sup>2</sup>. Общее состояние пациента — удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Имеется асимметрия ног в результате перенесенного тромбоза сосудов нижних конечностей справа в 2009 г. (рис. 1).

Система органов дыхания: без особенностей, частота дыхательных движений — 17 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца на вид не изменена. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца нормальной звучности. Шумов нет. Частота сердечных сокращений 72 в минуту, удовлетворительного наполнения, артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

Система органов пищеварения: язык чистый. Живот мягкий, безболезненный, асимметричный. Печень увеличена незначительно, размеры по М.Г. Курлову 11 × 9 × 8 см. Селезенка увеличена: длинник — 7 см, поперечник — 8 см.

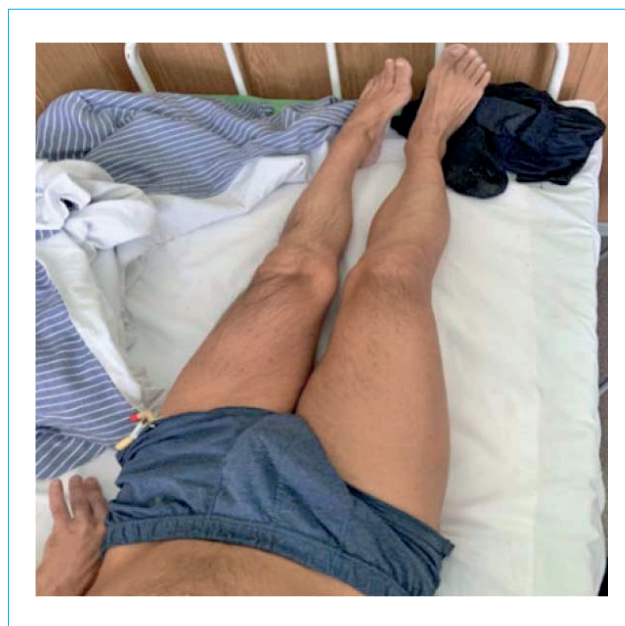


Рис. 1. Асимметрия нижних конечностей пациента С. в результате перенесенного тромбоза сосудов нижних конечностей справа в 2009 г.

Система органов мочевого выделения без особенностей, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Были проведены следующие лабораторные и инструментальные исследования (в скобках указаны нормальные показатели).

Клинический анализ крови: эритроциты (Эр.):  $4,7 \times 10^{12}/л$  ( $(3,7-4,7) \times 10^{12}/л$ ), гемоглобин (Hb): 112 г/л (120–140 г/л), цветовой показатель (ЦП): 0,71 (0,85–1,05), тромбоциты (Тр.):  $96 \times 10^9/л$  ( $(200-400) \times 10^9/л$ ); гематокрит (Ht): 33,9 % (35–50 %), лейкоциты (Лей.):  $5,3 \times 10^9$  ( $(4,0-9,0) \times 10^9/л$ ), эозинофилы (Эо.): 2 % (0–5 %), палочкоядерные нейтрофилы (П.): 2 % (1–6 %), сегментоядерные нейтрофилы (С.): 80 % (47–72 %), лимфоциты (Л.): 8 % (18–38 %), моноциты (М.): 8 % (3–11 %), СОЭ: 16 мм/в час (2–15 мм/час). Глюкоза: 5,9 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л).

Биохимический анализ крови: билирубин общий: 36,1 мкмоль/л (5–21 мкмоль/л), билирубин прямой: 10,0 мкмоль/л (до 3,4 мкмоль/л), билирубин не прямой: 26,1 мкмоль/л (1,7–17,0 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ): 25 ед/л (<40), аспартатаминотрансфераза (АСТ): 24 ед/л (<40), щелочная фосфатаза (ЩФ): 62,9 ед/л (30–120 ед/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ): 65,4 ед/л (до 55 ед/л), мочевины: 5,0 ммоль/л (2,8–7,2 ммоль/л), креатинин: 67 мкмоль/л (59–104 мкмоль/л), амилаза: 56,3 ед/л (22–80 ед/л), общий белок: 71,2 г/л (66–83 г/л), альбумины: 37,9 г/л (35–2 г/л), протромбин (ПТИ): 76,5 % (70–130 %), фибриноген: 2,0 г/л (2–4 г/л), кальций ионизированный: 1,15 ммоль/л (1,05–1,3 ммоль/л), калий: 3,80 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л), натрий: 143 ммоль/л (135–155 ммоль/л).

Коагулограмма: АЧТВ: 38,3 (21–35 с), МНО: 1,15 (до 1,1).

Микрореакция на сифилис: отрицательно. Антитела к ВИЧ не обнаружены. Hbs антиген и антитела к вирусному гепатиту С не выявлены.

УЗИ гепатобилиарной системы. Печень: правая доля 120 мм, левая доля 65 мм. Контуры ровные. Эхогенность повышена. Эхоструктура несколько неоднородная, перипортальные уплотнения. Желчный пузырь: удален. Холедох четко не визуализируется. Поджелудочная железа: не увеличена, контуры размытые, эхогенность повышена, эхоструктура диффузно неоднородная. Селезеночная вена: 6 мм. Воротная вена: 6 мм, просвет неоднородный, заполнен изоэхогенным содержимым. Селезенка: размеры 135 × 65 мм, контуры неровные, структура однородная. Свободная жидкость выявлена в малом тазу в небольшом количестве (рис. 2).

Компьютерная томография органов брюшной полости (ОБП) от 28.11.20 г.: Печень с четкими ровными контурами, небольших размеров, гомогенной структуры, с расширенной портальной веной. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь удален.



Рис. 2. УЗИ гепатобилиарной системы пациента С. от 01.12.20 г. Просвет воротной вены неоднородный, заполнен изоэхогенным содержимым (тромбоз?)

Поджелудочная железа не увеличена. Структура однородная. Контуры железы ровные, четко дифференцируются на фоне парапанкреатической жировой клетчатки. Селезенка с четкими, ровными контурами, увеличена (размеры 154 × 73 мм), однородной плотности.

Эзофагогастроуденоскопия: варикозное расширение вен пищевода 2–3 ст. Гастроуденит.

Электрокардиограмма: синусовый ритм с ЧСС 70 ударов в минуту; электрическая ось сердца вертикальная; нарушение процесса реполяризации в отведении V3 (рис. 3).

Анализ крови на антитела к кардиолипину: положительный.

Установлен клинический диагноз.

Основное заболевание:

Антифосфолипидный синдром: рецидивирующий тромбоз воротной вены, тромбофлебит вен правой нижней конечности от 2009 г., ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии от 2009 г.

Осложнения:

Внепеченочная портальная гипертензия: ВРВП 3-й степени, осложняющаяся частым кровотечением, асцит, спленомегалия, тромбоцитопения. Эндоскопическое азигопортальное разобщение варикозных вен пищевода от 2019 г.

Посттромбофлебитический синдром вен правой нижней конечности.

Сопутствующие заболевания: Состояние после холецистэктомии от 1987 г.

Пациенту в комплексной терапии были назначены антикоагулянты. При последующем наблюдении тромбозы не рецидивировали.

## Обсуждение

Представлено клиническое наблюдение пациента с тромбозом воротной вены, осложненного

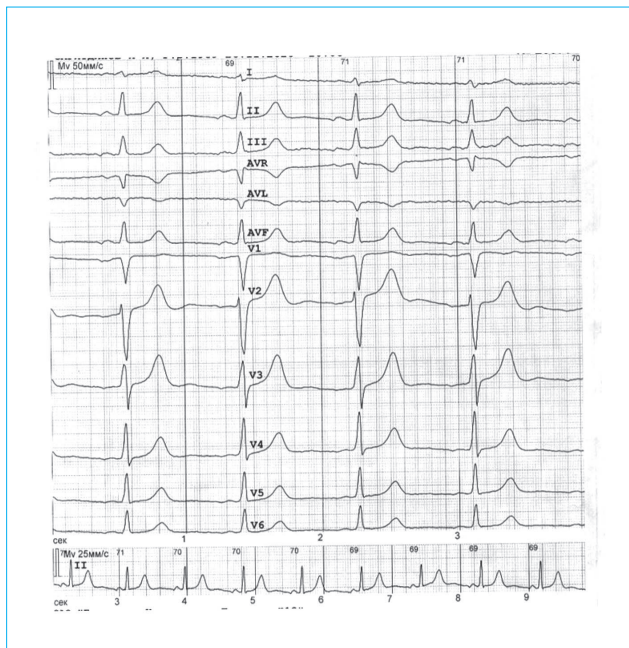


Рис. 3. ЭКГ пациента С. от 26.11.20 г.

спленомегалией и начинающейся тромбоцитопенией, с кровотечением из ВПВП. Учитывая то, что пациент в молодом возрасте перенес тромбофлебит нижних конечностей и ОНМК, был заподозрен АФС. Пациенту было рекомендовано сдать анализ крови на антитела к фосфолипидам, который оказался положительным.

По данным литературы, основными клиническими проявлениями АФС являются: тромбозы вен, акушерская патология, гематологические осложнения (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, ложноположительная реакция Вассермана), кожные проявления (сетчатое ливедо, язвы голени), поражения сердца (клапанная патология, инфаркт миокарда, внутрисердечный тромбоз), неврологические нарушения (ОНМК) [1–5].

### Литература / References

1. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56–71. [Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56–71 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
2. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17(3):257–67. DOI: 10.1007/s10238-016-0430-5
3. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2017;178(2):181–95. DOI: 10.1111/bjh.14632
4. Gómez-Puerta J.A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48–49:20–25. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
5. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151(1):43–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X
6. Habe K., Wada H., Matsumoto T., Ohishi K., Ikejiri M., Matsubara K., et al. Presence of antiphospholipid antibodies as a risk factor for thrombotic events in patients with connective tissue diseases and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med*. 2016;55(6):589–95. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5536
7. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
8. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Рекалов Д.Г. Поражение почек на фоне антифосфолипидного синдрома. *Нурку*. 2019;8(3):161–73. [Golovach I.Yu., YehudinaYe.D., Rekalov D.G. Kidney damage associated with antiphospholipid syndrome. *Kidneys*. 2019;8(3):161–173 (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176455

Этиология АФС, несмотря на активное изучение механизмов его развития, до сих пор остается неясной [6].

Диагностика АФС начинается с тщательно сбора анамнеза, необходимо уточнить наличие тромбозов и акушерской патологии у ближайших родственников, наличие или отсутствие приобретенных факторов риска тромбозов (травма, операция, длительные авиаперелеты и др.). Учитывая многообразие клинической картины, осмотр пациента надо направить на выявление признаков заболевания, связанных с ишемией или тромбозом различных органов и систем, поиск основного заболевания, способствовавшего развитию АФС [1, 3, 4].

Диагноз АФС устанавливается при наличии у пациента как минимум одного клинического (сосудистый тромбоз и/или патология беременности) и одного лабораторного критерия (волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к кардиолипину, и/или антитела к b2-гликопротеину) [7, 8].

Наш пациент соответствовал данным диагностическим критериям АФС, т.к. были диагностированы сосудистые тромбозы и антифосфолипидные антитела. Данный клинический случай отражает трудности диагностики и ведения таких больных. Необходимо помнить о том, что случаи тромбозов, как венозных, так и артериальных, в молодом возрасте могут быть обусловлены АФС. У нашего пациента были три эпизода сосудистых тромбозов: два эпизода в возрасте 39 лет (тромбофлебит сосудов нижних конечностей и ОНМК) и третий эпизод — тромбоз воротной вены произошел в 2020 г. Несколько случаев тромбозов, как венозных, так и артериальных, в молодом возрасте могут быть обусловлены АФС.

Тщательный сбор анамнеза и комплексное обследование пациента позволяют поставить правильный клинический диагноз, назначить своевременную терапию и снизить риск осложнений.

**Сведения об авторах**

**Сайфутдинов Рафик Галимзянович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

**Сайфутдинов Ринат Рафикович** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт отделения терапии ОАО «Городская клиническая больница № 12».  
Контактная информация: r\_saifutdinov@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.  
420036, г. Казань, ул. Лечебная, д. 7.

**Ахунова Регина Ринатовна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: regina-ahunova@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9381>

**Сайфутдинова Татьяна Васильевна** — ассистент кафедры терапии, гериатрии и общеврачебной практики Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: saifutdinova\_t@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

**Абсаямова Гульнас Рушановна** — ординатор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: gulnas.absalyamova.96@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

**Дворянкина Татьяна Васильевна** — врач-гастроэнтеролог отделения терапии ОАО «Городская клиническая больница № 12».  
Контактная информация: dvorjnkinina2016@mail.ru  
420036, г. Казань, ул. Лечебная, д. 7.

**Ахунова Гульнара Ринатовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: gulnara-ahunova@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>

**Information about the authors**

**Rafik G. Sayfutdinov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: rgsbancorp@mail.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

**Rinat R. Sayfutdinov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; physician (therapist), Therapy Unit, City Clinical Hospital No. 12.  
Contact information: r\_saifutdinov@mail.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.  
420036, Kazan, Lechebnaya str., 7.

**Regina R. Akhunova\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: regina-ahunova@mail.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9381>

**Tatyana V. Saifutdinova** — Research assistant, Chair of Therapy, Geriatrics and General Medical Practice, Kazan State Medical Academy — Branch Campus Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: saifutdinova\_t@mail.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.

**Gulnas R. Absalyamova** — Resident, Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: gulnas.absalyamova.96@mail.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.

**Tatyana V. Dvoryankina** — Physician (gastroenterologist), Therapy Unit, City Clinical Hospital No. 12.  
Contact Information: dvorjnkinina2016@mail.ru  
420036, Kazan, Lechebnaya str., 7.

**Gulnara R. Akhunova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: gulnara-ahunova@mail.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>

Поступила: 18.01.2022 Принята: 29.08.2022 Опубликовано: 30.12.2022  
Submitted: 18.01.2022 Accepted: 29.08.2022 Published: 30.12.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author